

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich

Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier

Arbeit unter Leitung von PD Dr. O. Spühler

---

# **Die Phenolrotprobe und ihr Vergleich mit der Harnstoff-Clearance**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Walter A. Scheitlin**

von Zürich und St. Gallen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier  
und PD Dr. O. Spühler

Juris-Verlag Zürich

1953



Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich

Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier

Arbeit unter Leitung von PD Dr. O. Spühler

---

# **Die Phenolrotprobe und ihr Vergleich mit der Harnstoff-Clearance**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Walter A. Scheitlin**

von Zürich und St. Gallen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier  
und PD Dr. O. Spühler

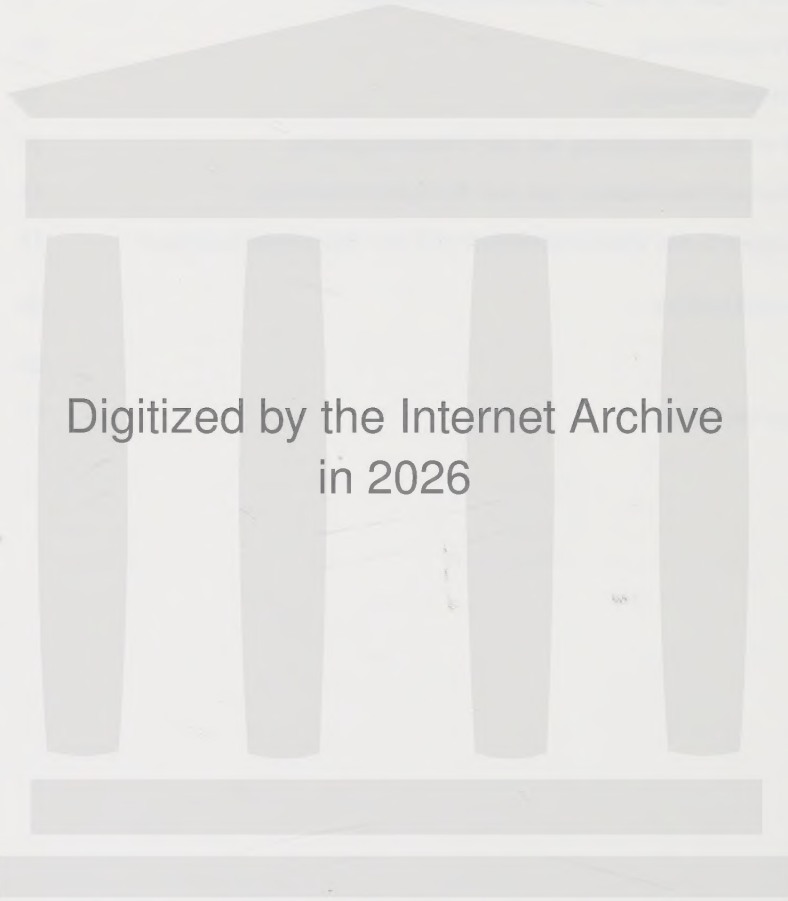
Juris-Verlag Zürich

1953



## Inhaltsübersicht

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einleitung                                                  | 5  |
| Die Theorie der Phenolrotausscheidung                          | 5  |
| Die Theorie der Harnstoffausscheidung                          | 7  |
| Fragestellung                                                  | 10 |
| 2. Versuchsanordnungen                                         | 10 |
| Versuchsanordnung bei der Phenolrotprobe                       | 10 |
| Versuchsanordnung bei der Harnstoffclearance                   | 14 |
| 3. Der Vergleich der Phenolrotprobe und der Harnstoffclearance | 16 |
| 4. Zusammenfassung                                             | 23 |
| Listen                                                         | 25 |
| Literaturverzeichnis                                           | 31 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41507223\\_0062](https://archive.org/details/IA41507223_0062)

## 1. EINLEITUNG

### Die Theorie der Phenolrotausscheidung

Historisch: Die Tatsache, dass die Niere Farbstoffe, welche dem Körper einverleibt werden, auszuschcheiden imstande ist, wurde schon am Ende des letzten Jahrhunderts zur Prüfung der Nierenfunktion ausgenützt. 1897 wurde Methylenblau von Achard und Castaigne für solche Zwecke eingeführt, bald darauf das Indigokarmin durch Volcker und Joseph.

Das Phenolsulphonphthalein (Phenolrot, PR) wurde zuerst von den beiden amerikanischen Urologen Geraghty und Rowntree (24) zur quantitativen Nierenfunktionsprüfung herangezogen. Sie schlugen die Phenolrotprobe (PRP) 1910 an einem Kongress in Washington vor. Ihre Methode war folgende: intramuskuläre Injektion von 6 mg des Farbstoffes und Bestimmung des Anteiles, der nach einer und nach zwei Stunden ausgeschieden ist. Das PR hat gegenüber den oben erwähnten Farbstoffen den für diese Verwendung grossen Vorteil, dass seine Ausscheidung durch die Nieren rascher vor sich geht. Die ursprüngliche Methode der beiden Amerikaner wurde im Laufe der Zeit vielfach abgeändert. So wurden die Zeiten für die Urinsammlung verschieden festgesetzt. O. Hess (16) erkannte, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die PR-Ausscheidung hauptsächlich unmittelbar nach der Farbstoffinjektion stark vermindert ist. Er schlug deshalb vor, das PR während der ersten Stunde in viertelstündigen Intervallen zu messen. Fromme und Rubner (13) wiesen auf die verschiedenen Resorptionsbedingungen bei der intramuskulären Applikation des Farbstoffes hin. Sie begannen deshalb schon 1912, das PR intravenös zu spritzen. Diese wichtige Abänderung der Methode setzte sich mit der Verbreitung der intravenösen Injektionstechnik immer mehr durch. Trotzdem wird noch heute an vielen Kliniken die ursprüngliche Methode von Geraghty und Rowntree durchgeführt.

Neben seiner Bedeutung in der Funktionsprobe spielte das PR eine grosse Rolle bei der Erforschung der Nierenphysiologie.

Die Beurteilung der Probe und damit auch ihre Verbreitung sind sehr verschieden. In Frankreich und USA ist die PRP recht verbreitet. Auch in Deutschland wurde sie nach ihrer Einführung als einfache und ungefährliche Funktionsprobe geschätzt (Hess (16)). Daneben fehlten ungünstige Urteile, die bis zur völligen Ablehnung gingen, nicht (Ware (40)). Unter dem Einfluss von Volhard wurde im deutschen Sprachgebiet der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch zur Routinemethode, und die PRP verlor an Bedeutung. Volhard (39) hatte den Eindruck, dass die Farbstoffverfahren, die nach ihm durch extrarenale Vorgänge beeinflusst werden, nicht mehr besaßen als die einfacheren klinischen Methoden. Andere Autoren bezeichneten gerade die Unabhängigkeit von extrarenalen Faktoren als besonderen Vorteil der Probe (16, 29). Nach Addis (2) stellt die PRP einen sehr guten Test dar, der die ihm gebührende Bedeutung in der Klinik nicht erlangt habe wegen der vielen Fehlerquellen, welche bei unsorgfältiger Durchführung des Versuches entstehen.

Bei der Einführung des PR für Nierenfunktionsprüfungen war der Ausscheidungsmechanismus dieses Stoffes noch unbekannt. Lediglich die

Tatsache, dass der Farbstoff rascher als andere durch die Nieren eliminiert wird, qualifizierte ihn zu dieser Verwendung.

Es war lange Zeit nicht klar, ob das PR hauptsächlich im Glomerulum filtrierte oder durch das Tubulussystem ausgeschieden wird. Die wichtigste Grundlage für die Erforschung der PR-Ausscheidung bildete die Erkenntnis, dass es eine Verbindung mit den Plasmaalbuminen eingeht (Marshall und Vickers (21)). W.W.Smith und H.W.Smith (30) untersuchten diese Bindung beim Menschen und bei verschiedenen Tierspezies. Es bildet sich im Blut zwischen dem an die Albumine gebundenen und dem freien Farbstoffanteil ein Gleichgewicht, das hauptsächlich von der Konzentration des PR und der Plasmaalbumine abhängt. Im menschlichen Plasma sind bei einer Konzentration von 1 mg PR pro 100 cm<sup>3</sup> 20% des Farbstoffes frei. Die Abhängigkeit dieser Bindung von der PR- und Albuminkonzentration wurde von W. W. Smith und H. W. Smith (30) in einem Nomogramm dargestellt. Die ursprüngliche Annahme, dass der Eiweiss-PR Komplex im Glomerulum filtrierte und das Eiweiss allein im Tubulus rückresorbiert wird, widersprach der Theorie der Ultrafiltration. Marshall und Vickers (20) zeigten 1923 an Hunden, dass es auch bei einem Blutdruck, der die Bildung eines wesentlichen Glomerulumfiltrates gar nicht ermöglicht, zu einer PR-Ausscheidung kommt. Auch fanden sie die Menge des ausgeschiedenen PR unvereinbar mit dem kleinen freien Farbstoffanteil, welcher der Filtration überhaupt zugänglich ist. Sie schlossen daraus erstmals auf eine aktive sekretorische Ausscheidung im Tubulus. Diese Annahme wurde weiter fundiert durch die Ausscheidung von PR durch die aglomeruläre Niere gewisser Fische (21).

Nach der heutigen Auffassung spielt sich die tubuläre Ausscheidung von PR (Smith (29)) wie folgt ab: die Tubuluszellen nehmen aus der peritubulären Flüssigkeit das aus den Kapillaren diffundierte freie PR auf und sezernieren es aktiv in die Tubuluslichtung. Dadurch kommt es zur Erhaltung des Gleichgewichtes im Plasma zum Freiwerden von weiterem PR aus der lockeren Bindung an die Albumine. Auch dieser Teil wird wieder durch die Tubuluszellen in die Lichtung transferiert, sodass schliesslich nicht nur das freie, sondern auch das ursprünglich gebundene PR exkretionsfähig wird. Für die Geschwindigkeit der PR-Ausscheidung ist somit neben dem PR-Angebot durch das Plasma und der Diffusionsgeschwindigkeit des freien Farbstoffes zwischen Kapillare und Tubuluszelle die sekretorische Leistung der Tubuli entscheidend.

Für die klinische Interpretation der PRP, und im speziellen den uns hier interessierenden Vergleich mit der Harnstoffclearance, ist die Frage nach dem Verhältnis von tubulärer Exkretion zu glomerulärer Filtration wichtig. Die Uebertragung des Clearance-Begriffes auf das PR ermöglicht solche Berechnungen. Durch den Vergleich der PR-Clearance mit der Inulin-Clearance, welche die Grösse des Glomerulumfiltrates angibt, berechnet Smith (29) unter der Voraussetzung, dass 20% des Farbstoffes frei und somit der Filtration zugänglich sind, den glomerulären Anteil auf 6% und den tubulären Anteil auf 94% der gesamten PR-Ausscheidung.

### Die Theorie der Harnstoffausscheidung

Historisch: Der Harnstoff wurde erstmals 1773 von Rouelle aus dem Urin isoliert und nahm in der Entwicklung der organischen Chemie eine wichtige Stellung ein, war er doch der erste von einem lebenden Organismus gebildete Stoff, der künstlich dargestellt werden konnte (Woehler, 1828).

Ungefähr zur selben Zeit, da seine Synthese gelang, bemerkte Christison (9), dass der Harnstoff im Blut von Patienten, die das von Bright (7) beschriebene Krankheitsbild zeigten, vermehrt war. Diese Feststellung rückte den Harnstoff ins Zentrum der Studien der Physio-Pathologie der Nieren. Seine Konzentration im Blut und im Urin zu bestimmen und daraus auf die Nierenfunktion zu schliessen, lag nahe. 1903 führte Strauss (34) die Bestimmung des Blutharnstoffes als diagnostischen Wert ein. Widal (41) versuchte die Prognose von Nierenpatienten auf dieser Grundlage zu stellen und formulierte seine diesbezüglichen Erfahrungen in entsprechenden Regeln. Es zeigte sich jedoch bald, dass bereits beträchtliche Einschränkungen der Nierenfunktion vorliegen müssen, bis es zum Ansteigen des Blutharnstoffes kommt. 1904 verfolgte Grehant (14) das Verhältnis von Harnstoffkonzentration im Blut und im Urin: Dieser Konzentrationsindex Urinharnstoff : Blutharnstoff verändert sich aber mit der Diurese infolge des variierenden Urinharnstoffgehaltes bei verschieden grossen Urinvolumina. Sein Wert als Mass der Funktionstüchtigkeit der Nieren ist gering.

Zu einer wesentlich feineren Beurteilung der Nierenfunktion gelangten Ambard und Weil (3) 1912 durch die Betrachtung der Harnstoffausscheidung in 24 Stunden, und deren Vergleich mit der Konzentration im Blut. Sie formulierten diese Beziehung in einer Gleichung und fanden dafür eine Konstante, welche sich bei Nierenläsionen verändert:

$$\text{Konstante K} = \frac{B}{\sqrt{D \frac{70}{p} \cdot \frac{\sqrt{U}}{5}}}$$

- U und B = Urin- und Blutharnstoffkonzentration in g %  
D = in 24 Stunden ausgeschiedene Menge Harnstoff in g  
70 = Idealgewicht, p = aktuelles Körpergewicht  
5 = Wurzel aus durchschnittlicher normaler Urinharnstoffkonzentration.  
(aus Spühler (32))

Diese Ambardsche Konstante nimmt bei Nierenversagen zu.

Addis (1) fand 1917 bei der Betrachtung der Harnstoffkonzentration im Blut und im Urin, dass sich bei gesunden Individuen bei guter Diurese die Harnstoffausscheidung pro Zeiteinheit direkt proportional dem Blutharnstoff verhält.

$$\frac{U \times V}{B} = \text{konstant}$$

U und B = Harnstoffkonzentration in Urin und Blut  
V = Urinminutenvolumen

Diese Grösse, die Addis als UREA EXCRETION RATIO bezeichnete, untersuchten Van Slyke und Mitarbeiter (5, 22) weiter und schufen dafür 1928 den Begriff der Clearance. Dies ist das Blutvolumen, welches in der Zeiteinheit seinen gesamten Harnstoff an den Urin abgibt, d.h. von diesem Harnstoff "gereinigt" wird. Der Clearance-Begriff wurde später auf alle anderen im Blut echt gelösten und durch die Nieren ausgeschiedenen Stoffe übertragen und spielt seither beim Studium der Nierenfunktion eine grosse Rolle. Van Slyke und Mitarbeiter fanden, dass das Produkt  $U \times V$ , d.h. die pro Minute ausgeschiedene Menge der Substanz, nur konstant ist bei einem Urinstrom von mindestens  $2 \text{ cm}^3$  pro Minute. Bei einer Diurese, die niedriger ist, fanden sie empirisch in  $U \times \sqrt{V}$  eine konstante Beziehung. Als Mittelwert für  $\frac{U \times V}{B}$  bestimmten sie  $75 \text{ cm}^3$  ("Maximumclearance"), für  $\frac{U \times \sqrt{V}}{B}$   $54 \text{ cm}^3$  ("Standardclearance").

Um das Abweichen von der individuellen Norm, die unter anderem von der Nierengrösse abhängt, besser zu erfassen, bezog Van Slyke (5) seine Clearancewerte zuerst auf ein durchschnittliches Körpergewicht. Addis und Mitarbeiter (35) korrigierten ihre "Urea Excretion Ratio" (= Maximumclearance von Van Slyke) auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche, da sich nach ihren Untersuchungen die Nierenmasse eher mit dieser Grösse ändert als mit dem Gewicht. Diese Verhältnisse wurden durch Van Slyke und Mitarbeiter (19) auch untersucht und die Korrektur als zweckmässig befunden. Die Streuung bei Normalen (siehe unten) konnte auf diese Weise wesentlich eingeschränkt werden. Es ist üblich, die Resultate in Prozent der Norm anzugeben.

Die Harnstoffclearance wurde später häufig kritisiert. Dominguez (11) untersuchte die Harnstoffclearance bei verschiedenen Diuresen und kam zum Schluss, dass sie mit Zunahme der Urinvolumina grösser wird. Auch V. P. Dole (10) untersuchte das Problem des Einflusses der Diurese auf die Clearance. Er berechnete eine neue Formel, die auf physikalisch-chemischen Gesetzen und den gegenwärtigen Kenntnissen der Nierenfunktion beruht. Dole betont aber, dass seine sehr komplizierte Formel für klinische Zwecke nicht in Frage kommt als Ersatz für die Maximum- und Standardclearance, welche einfacher und für ihren Zweck genügend genau seien, ausgenommen bei ausserordentlich kleinen Urinvolumina. F. Smith (28) führt Beobachtungen bei japanischen Kriegsgefangenen in Siam, die während längerer Zeit unter extrem eiweissarmer Ernährung lebten, gegen die Harnstoffclearance nach Van Slyke an. Bei diesen Untersuchungen blieb die Blutharnstoffkonzentration auf normaler Höhe und die Harnstoffausscheidung ging zurück. Daraus resultiert eine stark eingeschränkte Harnstoffclearance trotz normaler Nierenfunktion. Dass unter derart ausserordentlichen Umständen die Clearance durch Verminderung der Nierendurchblutung und Spareinstellung des ganzen N-Stoffwechsels beeinflusst wird, vermindert deren Wert aber nicht,

sofern wir bei der Deutung der Resultate den ganzen klinischen Zusammenhang nicht unberücksichtigt lassen.

Trotz dieser Einwände ist die Harnstoffclearance nach Van Slyke praktisch immer noch sehr wertvoll und für klinische Verhältnisse völlig genügend. Wir besitzen in ihr eine Grösse, die weitgehend von der Nierendurchblutung abhängt und von der Diurese wenig beeinflusst wird. Die Harnstoffclearance ist heute als quantitative Nierenfunktionsprüfung besonders im englischen Sprachgebiet sehr verbreitet. Sie gibt uns anhand einer physiologischen Funktion, nämlich der Ausscheidung des Harnstoffes, Aufschluss über die momentane Nierenleistung.

Die heutige Theorie der Harnstoffausscheidung soll in dieser Arbeit diskutiert werden, da diese als Nierenfunktionsprüfung mit der Ausscheidung von PR verglichen werden soll.

Die Harnstoffausscheidung durch die Nieren stellt einen ausserordentlich komplexen Vorgang dar, der bis heute noch nicht bis in alle Details abgeklärt ist. Aus glomerulärer Filtration, Rückresorption im proximalen und distalen Tubulus und eventuell einer aktiven Sekretion resultiert schlussendlich die aus dem Blut eliminierte Harnstoffmenge. Es ist klar, dass die Harnstoffclearance einen Bilanzwert darstellt und sich entsprechend seiner Komponenten verändert.

Der Vergleich der Harnstoffclearance mit anderen Clearance-Methoden, welche Partiarfunktionen der Niere messen, liess Rückschlüsse auf den Mechanismus der Harnstoffausscheidung ziehen. Das Verhältnis von Harnstoffclearance zu Inulinclearance (als Mass des Glomerulumfiltrates) gibt Auskunft über den im Glomerulum filtrierten und im Tubulussystem zur Rückresorption gelangenden Harnstoffanteil. Nach Untersuchungen von Shannon und Smith (25) wird ein Drittel bis zur Hälfte des glomerulär filtrierten Harnstoffes tubulär rückresorbiert. Die Grösse dieses rückresorbierten Anteiles wird bei stark zunehmender Diurese kleiner, bei sehr kleinen Urinvolumina grösser (26, 27). Man kann aus dieser Tatsache schliessen, dass die Harnstoffrückresorption ein der Wasserrückresorption parallel laufender Prozess ist. Diese Auffassung wird durch die Veränderung des rückresorbierten Anteiles bei extrem starker Diurese im Tierexperiment unterstützt (26). Die Harnstoffrückresorption kann nach diesen Untersuchungen bei minimaler Wasserrückresorption (unter osmotischer Diurese) fast fehlen. Unter Verhältnissen, wie wir sie bei der Durchführung der Harnstoffclearance als klinischem Test schaffen, kommen aber niemals derart extreme Diuresen vor, die einen grossen Einfluss auf die Harnstoffausscheidung

ausüben können. Die Frage ist aber immer noch offen, ob die Harnstoffausscheidung tatsächlich auf einem reinen Diffusionsvorgang beruht, oder ob auch aktive Resorptions- und Sekretionsvorgänge mit eine Rolle spielen. Die Veränderungen, die der im Glomerulum filtrierte Harnstoff beim Passieren der Tubuli erfährt, sind sehr komplexer Natur und lassen sich bis heute lediglich in ihrer Bilanz erfassen.

### Fragestellung

Die Harnstoffclearance ist eine in ihrem Prinzip recht einfache Methode, die besonders gegenüber dem Volhard'schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuch den Vorteil hat, die Nierenfunktion zahlenmässig, in Prozenten des Normalwertes, zu erfassen. Sie setzt jedoch ein gut geschultes Personal und ein Laboratorium voraus, das in der Lage ist, genaue Harnstoffbestimmungen vorzunehmen. Diese Tatsachen setzten der Verbreitung der Harnstoffclearance eine Grenze.

Es war daher wünschenswert, eine einfachere Methode für Routineuntersuchungen zur Verfügung zu haben, die quantitative, ebenfalls zahlenmässig fassbare Resultate gibt, und die auch unabhängig von der Diurese ist. So kam man 1951 an der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich auf die schon sehr alte Phenolrotprobe zurück. Diese Probe, deren Methode unten genau beschrieben wird, ist in ihrer Durchführung ausserordentlich einfach und setzt keine anspruchsvolle Laboratoriumsarbeit voraus. Sie wurde seither bei vielen Nierengesunden und Patienten zusammen mit der Harnstoffclearance durchgeführt. Der Vergleich dieser beiden Nierenfunktionsprüfungen soll in dieser Arbeit diskutiert werden.

## 2. VERSUCHSANORDNUNGEN

### Versuchsanordnung bei der Phenolrotprobe

Die Methode bei der Durchführung der PRP wechselte seit der Einführung, wie schon erwähnt, stark. Im folgenden wird die Versuchsanordnung beschrieben, wie sie sich an der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich bewährt hat.

### Stundenplan:

|      |                                                           |
|------|-----------------------------------------------------------|
| 0.00 | Beginn der Probe. 1 Liter Tee trinken lassen              |
| 0.30 | Völlige spontane Blasenentleerung, Urin weggiessen        |
| 0.35 | Intravenöse Injektion von genau $1\text{ cm}^3$ PR-Lösung |
| 1.10 | Völlige spontane Blasenentleerung = 1. Urinportion        |
| 2.40 | Völlige spontane Blasenentleerung = 2. Urinportion        |

Der ersten halbstündigen Urinsammelperiode werden 5 Minuten zugerechnet, da man annimmt, es gehe solange, bis das erste PR nach der i. v. Injektion aus der Niere in die Blase gelangt. Anfänglich bestimmten wir das PR während der ganzen Dauer des Versuches in halbstündigen Urinportionen. Diese Aufteilung war zu Studienzwecken wertvoll, für Routineuntersuchungen stellt sie jedoch eine unnötige Mehrbelastung für das Labor dar.

Wir verwenden die 6‰ ige wässrige PR-Lösung, wie sie die Laboratoires Bruneau, Paris, für quantitative Nierenfunktionsprüfungen herstellen.

Wir führen die PRP am Morgen nüchtern durch. Da die PR-Ausscheidung praktisch unabhängig von der Diurese und der Ernährung ist, erübrigt sich eine genaue Vorbereitung. Durch Zuführung von Flüssigkeit soll ein angemessener Urinstrom erzielt werden. Es empfiehlt sich, den Versuch unter Bettruhe durchzuführen.

Bei der Injektion des Farbstoffes muss grösste Sorgfalt angewendet werden. Die intravenöse Applikation schliesst eine bei der i. m. Injektion mögliche Fehlerquelle aus: verschiedene Resorptionsgeschwindigkeiten beim Spritzen in oedematöses Gewebe, Fettgewebe oder stark durchblutete Muskulatur. Um eine genaue Dosierung der PR-Lösung zu ermöglichen, verwenden wir Mantouxspitzen.

Für die Zuverlässigkeit der Probe ist es ebenfalls von grosser Wichtigkeit, dass die Zeiten für die Urinsammlung genau eingehalten werden. Falls eine vollständige spontane Blasenentleerung nicht möglich ist, muss z. B. bei Prostatikern ein Katheterismus durchgeführt werden. Der bei unvollständiger Blasenentleerung entstehende Fehler wird mit zunehmender Diurese kleiner.

### Die quantitative Bestimmung des PR:

1. Die einzelnen Portionen werden getrennt in einem  $1000\text{ cm}^3$  Messcylinder mit 10%iger NaOH alkalisiert und mit Wasser auf  $1000\text{ cm}^3$  ergänzt. PR ist ein Indikator, der in saurem Milieu gelb, am Umschlagspunkt inten-

siv rot und in alkalischem Milieu violett-rot ist. Ueber die Menge der hinzuzufügenden Lauge gibt der typische Farbumschlag Auskunft. Wir geben Lauge im Ueberschuss zu.

2. Von jeder auf  $1000\text{ cm}^3$  ergänzten Portion werden ca.  $20\text{ cm}^3$  in ein Reagenzglas filtriert, um die in alkalischem Milieu ausfallenden Phosphate und Carbonate zu eliminieren.

3. Die schätzungsweise Bestimmung der PR-Konzentration in den einzelnen Verdünnungen erfolgt durch Vergleich mit PR-Lösungen bekannter Konzentrationen, oder quantitativ genau durch Colorimetrie. Wir verwenden dazu das elektrische Colorimeter von Sigrüst, indem wir eine Eichkurve herstellten und mit dem Filter 550 gegen destilliertes Wasser vergleichen, wobei der Konzentration von 100% eine Verdünnung von  $1\text{ cm}^3$  der injizierten PR-Lösung in  $1000\text{ cm}^3$  Wasser entspricht.

Der Vorteil der Ergänzung der Portionen auf  $1000\text{ cm}^3$  liegt darin, dass das Harnvolumen dadurch vernachlässigt werden kann. Ausserdem kommt man durch die starke Verdünnung in einen günstigen Ablesebereich des Photometers, wobei auch die Harneigenfarbe beim verwendeten Filter keine Rolle spielt.

Das Resultat umfasst also das in den Sammelperioden ausgeschiedene PR, gemessen in Prozenten des injizierten.

Kleinen Fehlern bei der Laborbestimmung des PR kommt neben den Ungenauigkeiten bei der Farbstoffinjektion und beim Sammeln des Urines kaum eine Bedeutung zu.

### Die Resultate der PRP bei Nierengesunden

Es wurden für diese Versuchsreihe zur Mehrzahl jüngere Individuen ausgelesen. Auf Liste 1 werden die erhaltenen Resultate wiedergegeben in der Reihenfolge des Alters der Exploranden. Dieser Aufstellung ist zu entnehmen, dass bei nierengesunden jüngeren Individuen mindestens die Hälfte des injizierten PR nach einer halben Stunde ausgeschieden ist. In den 2 Stunden, während derer der Urin gesammelt wird, beträgt das Total des eliminierten Farbstoffes über 80%.

Es erhob sich nun die Frage, welche Werte für die Beurteilung der

Nierenfunktion entscheidend sind. An einem grösseren Material, darunter vielen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zeigte sich, dass der Wert der ersten halben Stunde nach der Injektion der ausschlaggebende ist. Bei mässig eingeschränkter Nierenfunktion ist der in 2 Stunden ausgeschiedene Prozentsatz häufig unauffällig, während sich in der ersten Portion das Abweichen von der Norm deutlich manifestiert. Die graphische Darstellung der PR-Ausscheidung während der Urinsammelperioden zeigt diese Tatsache klar (Abb. 1).

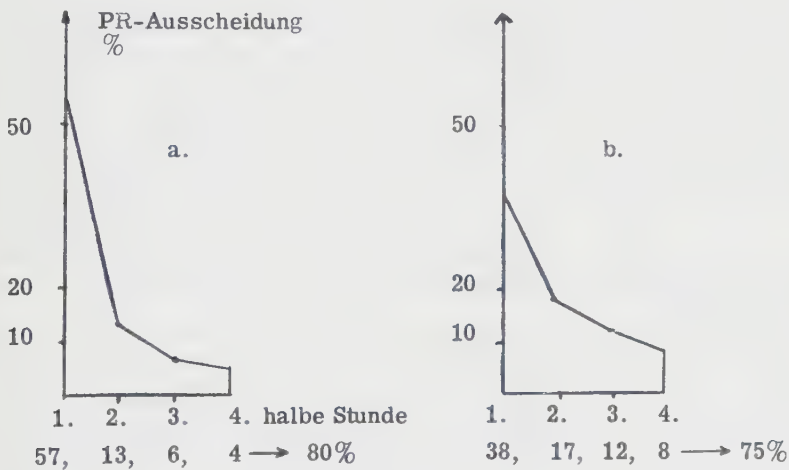


Abb. 1 a. Steiler Abfall der PR-Ausscheidung beim Normalen und  
b. verzögerte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion, hingegen fast gleiche 2-Stundensumme.

Während beim Normalen die PR-Ausscheidung im Laufe der zwei Stunden steil abfällt, sind bei eingeschränkter Nierenfunktion die Werte der 3. und 4. halben Stunde wegen des durch die verzögerte Ausscheidung etwas erhöhten Plasma-PR-Spiegels relativ hoch. Es kommt also zu einem Ausgleich zwischen den einzelnen Portionen und dadurch zu einem guten 2-Stundentotal. So weist z. B. eine PR-Ausscheidung von über 10% in der 4. Halbstundenportion fast immer auf eine Nierenläsion. Diese Verhältnisse geben unserer Versuchsanordnung recht.

Während man nach der klassischen Methode heute noch vielerorts die

PR-Ausscheidung 1 und 2 Stunden nach der Farbstoffinjektion bestimmt und den Ausfall der Probe vom 2-Studentotal abhängig macht, schlug Hess (16) vor, die Ausscheidung während der ersten Stunde in viertelstündigen Intervallen zu messen. Bei diesen kurzen Beobachtungszeiten können sich aber allfällige Fehler beim Urinsammeln stärker auswirken.

Wir betrachten also die PR-Ausscheidung nach einer halben und nach 2 Stunden und verlangen nach unseren Normalwerten für eine nicht eingeschränkte Nierenfunktion, dass in diesen Perioden mindestens 50 resp. 80% (50/80) des injizierten Farbstoffes im Urin ausgeschieden werden. Diese Forderung gilt für 20-50-jährige Individuen. Bei älteren Patienten muss man die physiologische Altersinvolution der Nieren berücksichtigen, sodass auch etwas niedrigere Werte nicht unbedingt als pathologisch zu betrachten sind. Für die Harnstoffclearance wurde dieses physiologische Absinken der Nierenfunktion von Lewis und Alving (18) genau untersucht. Sie fanden bei über 50-jährigen Individuen eine fast 50%ige Einschränkung der Nierenfunktion, die nach Moore (23) auf die Verödung einer grossen Anzahl von Glomerula in höherem Alter zurückzuführen ist. Dass dieser Vorgang die PR-Ausscheidung weniger und später beeinträchtigt, geht aus dem Ausscheidungsmechanismus für diesen Stoff hervor.

Für den nachfolgenden Vergleich mit der Harnstoffclearance ist es wünschenswert, das Ergebnis der PRP in einer Zahl zu erfassen. Wenn wir auch der Ansicht sind, dass die erste halbe Stunde für den Ausfall der Probe ausschlaggebend ist, so möchten wir die 2-Stundenausscheidung doch nicht unberücksichtigt lassen. Nach der Prüfung verschiedener Möglichkeiten, diese beiden Werte entsprechend ihrer Wichtigkeit in einer Zahl auszudrücken, fanden wir empirisch in der Summe des ersten Halbstundenwertes und der Wurzel aus der Totalausscheidung in 2 Stunden eine günstige Form. hauptsächlich bei den niedrigen Werten kommt es durch diese Addition zu einer feineren Differenzierung der Ergebnisse.

#### Versuchsanordnung bei der Harnstoffclearance

Faktoren, die eine stärkere Veränderung der Nierendurchblutung und der Diurese bedingen, wie Flüssigkeitszufuhr, körperliche Arbeit und Eiweissgehalt der Nahrung, müssen vor und während der Clearance möglichst kon-

stant gehalten werden. Wir führen daher den Versuch immer am Morgen in nüchternem Zustand und unter Bettruhe durch.

Zu Beginn der Clearance muss der Patient die Blase völlig entleeren, dieser Urin wird weggegossen. Der genaue Zeitpunkt wird festgehalten, er stellt den Beginn der ersten Urinsammelperiode dar. Hierauf erhält der Explorand 500 cm<sup>3</sup> dünnen Lindenblütentee zu trinken. Der Patient leer nun in kurzen Zeitabständen seine Blase, bis er mindestens 200 cm<sup>3</sup> gelöst hat. Die Zeitspanne in Minuten, die für die Ausscheidung dieses Urinvolumens, vom Beginn des Versuches an gemessen, benötigt wurde, wird genau vermerkt. Der Zeitpunkt des letzten Urinlösens stellt den Beginn der zweiten Urinsammelperiode dar, die wieder so lange dauert, bis der Patient erneut mindestens 200 cm<sup>3</sup> Urin gelöst hat. Während der ganzen Dauer des Versuches trinkt der Patient stündlich 200 cm<sup>3</sup> Tee zur Anregung einer guten Diurese. Eine Blutentnahme für die Bestimmung des Blutharnstoffgehaltes wird nach Ende der ersten Urinsammelperiode, d.h. ungefähr in der Mitte des ganzen Versuches, vorgenommen.

Die Harnstoff-N-Bestimmung kann nach verschiedenen kolorimetrischen und Urease-Methoden (36) durchgeführt werden, deren Genauigkeit natürlich Voraussetzung für die Zuverlässigkeit des Versuches ist. Wir ermitteln den Harnstoff-N nach der kolorimetrischen Methode von Archibald (4).

Aus den erwähnten Werten wird für jede Urinsammelperiode das Urinminutenvolumen  $V$  bestimmt, und zusammen mit der Harnstoffkonzentration  $U$  im Urin und  $P$  im Plasma nach der Formel  $\frac{U \times V}{P}$  die Maximum-Clearance (bei  $v$  über 2 cm<sup>3</sup>) oder  $\frac{U \times \sqrt{V}}{P}$  die Standard-Clearance (bei  $V$  unter 2 cm<sup>3</sup>) berechnet. Nach dem Vorschlag von Addis und Van Slyke (19, 35) beziehen wir die Clearance auf eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> durch Division von  $V$  durch die aktuelle Körperoberfläche und Multiplikation mit 1,73. Die individuelle Körperoberfläche wird nach der Formel von Du Bois und Du Bois (12) aus Körpergewicht und Länge berechnet:

$$O = \sqrt{\text{kg. KG}} \sqrt{\text{cm. KL}} \times 167,2$$

Smith (29) macht darauf aufmerksam, dass das Normalresultat von 75 cm<sup>3</sup> der Maximum-Clearance von Van Slyke durch Bestimmung des Harnstoffes im Vollblut gewonnen wurde. Korrekter ist die Bestimmung des

Harnstoffes aus dem Plasma, da der Harnstoff der Erythrocyten während einer Glomerulumpassage mit demjenigen des Plasmas nicht vollständig ins Gleichgewicht kommt. Auf diese Weise entsteht ein Fehler, der mit dem Haematokrit und dem Wassergehalt der Erythrocyten variiert. Unter Berücksichtigung dieser Werte lässt sich die korrektere Plasmaclearance berechnen, die allein mit anderen Clearances verglichen werden kann. Smith hat für diese Plasma-Clearance  $67,5 \text{ cm}^3$  (entsprechend  $75 \text{ cm}^3$  bei der Maximum-Clearance berechnet aus Vollblut) als Norm gefunden. In Anlehnung an Smith haben wir unsere Resultate in Prozenten dieser Plasmaclearance angegeben.

Einen Hinweis auf die Genauigkeit der Durchführung des Versuches gibt uns der Vergleich der Clearance-Resultate beider Sammelperioden. Bei Uebereinstimmung betrachten wir das Ergebnis als zuverlässig. Die Nierenfunktion ändert sich unter den oben erwähnten Versuchsbedingungen zwischen den beiden Versuchen nicht. Divergieren die Resultate aus beiden Sammelperioden aber stark, so ist es wahrscheinlich, dass irgendwo ein Fehler unterlaufen ist. Wie bei der PRP sind auch bei der Harnstoffclearance die wichtigsten Fehlerquellen bei der Urinsammlung zu suchen. Resturin und ungenaue Zeitbestimmungen müssen eine falsche Berechnung des Urin-Minutenvolumens zur Folge haben.

Bei unseren nach dieser Methode durchgeführten Clearances betrachten wir Resultate über 80% der Norm als unauffällig.

### 3. DER VERGLEICH DER PHENOLROTPROBE UND DER HARNSTOFFCLEARANCE

Betrachten wir die Harnstoffclearance und die PRP bei ihrer gleichzeitigen Durchführung am gleichen Material, so sind die oben geschilderten Ausscheidungstheorien für die beiden Stoffe zur Interpretation des gegenseitigen Verhältnisses von grundlegender Bedeutung.

Wir stellten fest, dass das PR zum weit überwiegenden Teil durch die Tubuli aktiv sezerniert und nur ein ganz kleiner Prozentsatz im Glomerulum durch Filtration ausgeschieden wird. Das Verhältnis beträgt in einem von Smith (29) ausgerechneten konkreten Fall 94% : 6%. Andererseits wird

viel mehr Harnstoff glomerulär filtriert, als effektiv zur Ausscheidung gelangt. Im Tubulussystem wird davon bilanzmässig ein Drittel bis zur Hälfte rückresorbiert.

Es ist auf Grund dieser Verhältnisse zu erwarten, dass eine funktionell oder morphologisch beeinträchtigte glomeruläre Durchblutung die Harnstoffclearance viel mehr beeinflusst als die PRP, auch wenn den Tubuli bei Verkleinerung des Glomerulumfiltrates eine beträchtliche Regulationsfähigkeit zugesprochen werden muss im Sinne einer verminderten Harnstoffrückresorption und eventuell einer kompensatorischen Sekretion. Van Slyke und Mitarbeiter fanden, dass der Ausfall der Harnstoffclearance weitgehend von der Nierendurchblutung abhängt (31). Nach Untersuchungen von Hayman (15) besteht eine exponentielle, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl der intakten Glomerula und der Harnstoffclearance.

Demgegenüber muss eine vorwiegende Läsion der Tubuli mit ihrer sekretorischen Leistung die PRP stärker treffen. Aber auch die Harnstoffclearance wird bei einer Läsion der Harnkanälchen gestört. Diese Veränderungen sind bei unseren unsicheren Kenntnissen der tubulären Harnstoffausscheidung und -Rückresorption recht schwer zu analysieren. Bei der heutigen Auffassung der Harnstoffrückresorption als passivem Diffusionsvorgang muss eine Zunahme der Membranpermeabilität zu einer Erhöhung der Rückresorptionsquote führen. Auch eine Störung der sekretorischen Leistungen der Tubuli bei der Harnstoffausscheidung, wenn wir eine solche annehmen, beeinträchtigt den Test in der selben Richtung.

Divergenzen im Ausfall der Harnstoffclearance und der PRP müssen demnach auf verschieden starkem Befallensein des glomerulären und tubulären Apparates beruhen, auch wenn wir heute noch nicht in der Lage sind, diese theoretisch genau zu berechnen.

Unser Material setzt sich zusammen aus den Nierenfunktionsprüfungen bei 82 Patienten, bei denen die Harnstoffclearance und die PRP gleichzeitig durchgeführt wurden. Bei einer Anzahl dieser Patienten wurden beide Versuche nach kürzerer oder längerer Zeit wiederholt, sodass insgesamt 98 Vergleichsbestimmungen vorliegen (Liste 2). Es handelt sich bei diesem Krankengut hauptsächlich um Patienten mit chronischen Nierenleiden (chronische Glomerulonephritiden, z. T. mit nephrotischem Einschlag, chronisch inter-

stitielle Nephritiden), Hypertonien mit und ohne Nierenschaden, Herz- und Gefäßkrankheiten und anderen Affektionen bei denen eine Abklärung der Nierenfunktion erwünscht war. Dagegen befinden sich nur relativ wenige Patienten mit akuten Nierenkrankheiten darunter.

Die graphische Darstellung der Beziehung der Resultate von PRP und Harnstoffclearance vermittelt uns einige interessante Aufschlüsse (Abb. 2).

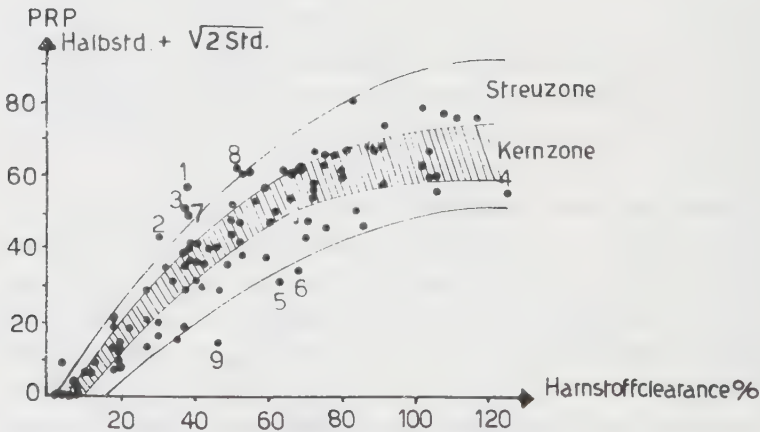


Abb. 2 Die Veränderungen der Phenolrotprobe und der Harnstoffclearance laufen sich in der Kernzone der Darstellung weitgehend parallel. Abweichende Bestimmungen werden im Text besprochen.

1. Das Gros der Vergleichsbestimmungen zeigt weitgehende Konkordanz im Ausfall beider Tests.

2. Die Streuung ist bei guter Nierenfunktion stärker als bei deutlich eingeschränkter.

3. Eine Phenolrotausscheidung von 50/80% (Halbstunden-/Zweistundenwert) betrachten wir als unauffällig, welcher Wert in unserer Darstellung einer Harnstoffclearance von ca. 80% entspricht. Diese 80% nehmen wir auch unabhängig von der PRP als untere Grenze der Norm bei der Harnstoffclearance an.

4. Im oberen Teil des Diagramms, bei guter Nierenfunktion, weist die Abflachung der Kurve darauf hin, dass die Harnstoffclearance die Nierenfunk-

tion über die Grenzen der PRP noch quantitativ zu differenzieren vermag. Auch scheidet bei einer Harnstoffclearance unter 10% der Norm die Niere nur noch Spuren oder überhaupt kein PR mehr aus.

5. Wir haben in unserem Material nur wenige Vergleichsbestimmungen, bei denen eine unauffällige PRP bei deutlich pathologischer Harnstoffclearance besteht.

Die Streuung kann dem Eindruck einer guten Uebereinstimmung im Ausfall beider Tests nicht entgegenstehen. Bei der Harnstoffclearance sind die bei nierengesunden Individuen gewonnenen Resultate auch durch eine sehr starke Variabilität charakterisiert. So fanden Van Slyke und Mitarbeiter (22) für die Maximum-Clearance eine Streuung von  $64-99 \text{ cm}^3$  (Mittelwert  $75 \text{ cm}^3$ ) und  $41-65 \text{ cm}^3$  (Mittelwert  $54 \text{ cm}^3$ ) für die Standard-Clearance. Bei mehrfacher Wiederholung des Versuches beim gleichen Patienten zeigte sich interessanterweise eine ebenso starke Streuung.

Wenn die Mehrzahl der Bestimmungen auch in die Kern- und Streuzone unseres Diagrammes fallen, so fehlen einige Aussenseiter in Abb. 2 nicht. Zur Analyse müssen wir diese Fälle in zwei Gruppen einteilen, je nachdem die PRP oder die Harnstoffclearance das relativ bessere Resultat gibt.

Unter den Patienten, die eine relativ stärker eingeschränkte Harnstoffclearance aufweisen, interessiert eine 49-jährige Diabetikerin (H.F., 1 in Abb. 2), die an einer Glomerulosklerose Kimmelstiel leidet. Dass hier das Glomerulumfiltrat und damit die Harnstoffclearance besonders betroffen ist, verstehen wir beim pathologisch-anatomischen Bild dieser Affektion.

Die beiden Vergleichsbestimmungen 2 und 3 stammen von einer 43-jährigen Patientin M.R., die an einer chronischen Glomerulonephritis leidet und an der Grenze der Kompensation ist. Dass es sich bei dieser Diskordanz nicht um eine Zufälligkeit handelt, zeigten ähnliche Resultate bei der Wiederholung der Versuche und das Verhalten des Plasmaharnstoffes bei dieser Patientin, auf das wir unten zurückkommen werden.

Bei 7 handelt es sich um eine 44-jährige Patientin S.I. mit einem Libman-Sacks Syndrom, bei 8 um einen 54-jährigen Patienten V.A. mit einem Morbus Buerger. In beiden Fällen ist eine wesentliche Beeinträchtigung der Glomerulumfunktion ohne starke Störung der Tubulusfunktion anzunehmen.

Nach einer 1928 erschienenen Arbeit von Stewart und McIntosh (33) ist die PR-Ausscheidung bei kompensierten Herzpatienten ohne primäres Nierenleiden sehr selten eingeschränkt. Nach diesen Untersuchungen verändert sich die Harnstoffclearance bei Kreislaufstörungen rascher, aber immer noch weniger als der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch von Volhard. Dabei fehlten selbst bei schwer pathologischem Verdünnungs- und Konzentrationsversuch bei der Autopsie die erwarteten Nierenverän-

derungen. Wir interpretieren diese Ergebnisse heute anders als die Autoren von 1928. Bei Herzpatienten betrachten wir den Volhardschen Versuch zur Beurteilung der Nierenfunktion als absolut unzuverlässig, da diese Probe sehr stark durch extrarenale Faktoren beeinflusst wird. Manifeste oder latente Oedeme oder auch nur eine Oedembereitschaft können das Verdünnungs- oder Konzentrationsvermögen verringern, ohne dass eine Nierenfunktionseinschränkung besteht. Die Arbeit von Stewart und McIntosh zeigt, dass die beiden zur Diskussion stehenden Teste dem Volhardschen Versuch überlegen sind.

Unterhalb des Gros kamen auf Abb. 2 die Bestimmungen bei einer 24-jährigen Patientin mit einer Anorexia mentalis zu liegen (4 und 5 in Abb. 2). Bei beiden Vergleichsbestimmungen ist die PR-Ausscheidung schlechter als die Harnstoffclearance. Die Frage, ob eine tubuläre Funktionseinschränkung vorliege, war wegen einer bestehenden Hypokaliaemie von 10,3 mg% bei dieser Patientin (K.M.) besonders aktuell. Es ist möglich, dass eine chronisch interstitielle Nephritis der ganzen Störung zu Grunde liegt (Labhart und Spühler (17)).

Wir gehen auf diesen Fall besonders ein, da er uns auf eine weitere wichtige Möglichkeit für eine Diskordanz zwischen PRP und Harnstoffclearance hinweist.

Der Umrechnungsfaktor auf  $1,73 \text{ m}^2$  Körperoberfläche wurde bei dieser extrem abgemagerten Patientin auf 1,28 berechnet (40 kg KG, 162 cm Grösse). Dabei berücksichtigt man aber nicht, dass die Patientin mit 17 Jahren effektiv 75 kg wog und sicher auch die entsprechenden Nierenmasse hatte. Der gewaltigen Abmagerung auf 40 kg ging aber sicher keine entsprechende Abnahme der Nierengrösse parallel. Die Einbeziehung des aktuellen Körpergewichtes in die Berechnung der Harnstoffclearance muss daher zu einem zu grossen Wert führen.

Auch die Resultate bei 9 in Abb. 2 stammen von einer 22-jährigen Patientin K.E. mit einer Anorexia mentalis.

Bei sehr adipösen Patienten gibt die Harnstoffclearance andererseits zu kleine Resultate.

Die Beziehung der Harnstoffclearance auf die Körperoberfläche muss die Ergebnisse beider Versuche dann in ein falsches gegenseitiges Verhältnis bringen, wenn der Umrechnungsfaktor stark von 1 abweicht, da bei der PRP dieser Wert nicht berücksichtigt wird.

Bei 6 auf Abb. 2 handelt es sich um eine 46-jährige Patientin W.E. mit ausgedehnten Metastasen eines Uteruscarzinoms, einer schweren Anaemie und einer Makroglobulinaemie. Bei der Sektion fand sich eine paraproteinaemische Nephrose und eine Tumorstenose des einen Ureters mit Hydroneph-

rose. Einerseits beeinflusst die Tubulusstörung durch die paraproteinaemische Nephrose und die Hydronephrose die PR-Ausscheidung stärker, andererseits bedingt die Hydronephrose, dass das in der Niere ausgeschiedene PR verspätet zur Messung gelangt, da der Urin z. T. in der Hydronephrose liegen bleibt. Die stark eingeschränkte PRP bei fast normaler Harnstoffclearance scheint uns dadurch erklärt.

Die graphische Darstellung in Abb. 2 zeigt uns somit, dass zwischen der Harnstoffclearance und der PRP einfache und konstante Beziehungen bestehen. Die Diskordanz von Vergleichsbestimmungen, welche ausserhalb des durchschnittlichen Streuungsbereiches liegen, führen wir nicht auf zufällige Einflüsse zurück, sondern auf verschiedenes Befallensein von Tubulus- und Glomerulumfunktion bei der entsprechenden Krankheit und auf die Nichtberücksichtigung der Körperoberfläche im Resultat der PRP. Bei einer Grosszahl von Patienten verlaufen aber die Resultate beider Tests parallel. Es sind dies zur Hauptsache jene Patienten, bei denen ein chronisch vaskuläres Nierenleiden oder eine über längere Zeit dauernde schlechte Nierendurchblutung anderer Ursache die Glomerulumfiltration und die Tubulusfunktion gleichmässig einschränkt.

Van Slyke (37) fand in seinem Material von Nephritikern oft eine normale PR-Ausscheidung bei einer Harnstoffclearance von 10-30% der Norm. So stellte er im Verlaufe von Nephritiden häufig fest, dass bei schlechter werdender Nierenfunktion gemessen an der Harnstoffclearance die PR-Ausscheidung relativ spät eingeschränkt war. Umgekehrt normalisierte sich die PRP bei einer Besserung rascher. Van Slyke schloss daraus, dass die Harnstoffclearance einen wesentlich empfindlicheren Test darstellt als die PRP. Dabei stellte er aber schon damals die Frage, ob wohl der Harnstoff und das PR gar nicht durch die gleichen exkretorischen Elemente der Niere ausgeschieden würden, und eine Nierenkrankheit diese verschiedenen Teile zu verschiedenen Zeiten treffen könnte.

Heute, da wir die Ausscheidungsmechanismen wesentlich genauer kennen, müssen wir dieser 1928 gemachten Hypothese recht geben. Da sich im Material von Van Slyke mehr akute Nephritiden befinden als im unsrigen, wird dadurch ein Teil der diskordanten Versuche erklärt. Die viel bessere Uebereinstimmung in unserem Material ist aber auffällig. Sicher spielt die damalige Versuchsanordnung für die relative Unempfindlichkeit der PRP bei der Zusammenstellung von Van Slyke (37) eine Rolle. Er machte den Ausfall der Probe nur von der 2 Stundenausscheidung abhängig, was aus oben er-

wählten Gründen eine Vergrößerung dieser Methode mit sich bringt.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Plasmaharnstoff-N als Mass der Azotaemie bei verschiedenem Grad von Nierenfunktionseinschränkung gemessen durch die PRP und die Harnstoffclearance (Abb. 3 und 4).

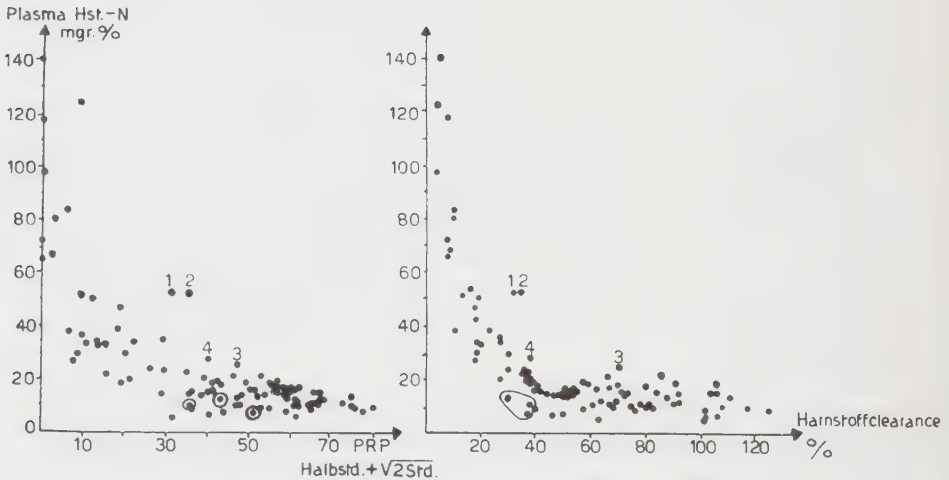


Abb. 3 und 4 Verhalten des Plasmaharnstoff-N bei verschiedenem Grad der Nierenfunktionseinschränkung gemessen an Phenolrotprobe und Harnstoffclearance. Beginn der renalen Dekompensation bei einer PRP von 30 und einer Harnstoffclearance von 35%. Die in beiden Darstellungen sich entsprechenden auffallenden Bestimmungen sind numeriert. Eingekreiste Resultate vergleiche 2 und 3 auf Abb. 2.

Beim Vergleich dieser beiden Diagramme darf man nicht vergessen, dass der Plasmaharnstoff bei der Durchführung der Clearance bestimmt wurde, und daher ein Wert ist, auf dem die Ausrechnung der Clearance beruht.

Wir betrachten bei Berücksichtigung dieser Tatsache die Uebereinstimmung als gut. Nehmen wir 20 mg% Harnstoff-N als obere Grenze der Norm, so finden wir, dass bei einer PRP unter 30 der Plasmaharnstoff bei den meisten Patienten anzusteigen beginnt. Demgegenüber kommt es bei einer Harnstoffclearance von 35% zur Azotaemie. Diese beiden Werte entsprechen sich auch in Abb. 2 sehr gut. Die Aussenseiter sind bei beiden Versuchen dieselben.

In Abb. 4 fallen 3 Bestimmungen einer 43-jährigen Patientin M.R. auf, die alle ungefähr an die gleiche Stelle der Darstellung zu liegen kommen (eingekreist in Abb. 3 und 4). Trotz einer stark eingeschränkten Harnstoffclearance (30-38%) hält sich der Plasmaharnstoff-N auf sehr niedrigen Werten (7-13 mg%). Gemessen an der PRP sind diese Werte aber nicht besonders tief, sie liegen auf Abb. 3 an unauffälliger Stelle. Die Patientin weist eine stark eingeschränkte Harnstoffclearance bei mässig verminderter PR-Ausscheidung auf (2 und 3 in Abb. 2). Wir schliessen daraus, dass bei einer relativ schlechten Durchblutung die Tubuli noch gut funktionieren und die Patientin daher renal kompensiert bleibt.

Auch gemessen am Plasmaharnstoff geben also PRP und Harnstoffclearance weitgehend übereinstimmende Resultate.

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Phenolrotprobe (PRP) wurde 1910 von Geraghty und Rowntree als quantitative Nierenfunktionsprüfung eingeführt. Sie misst hauptsächlich die tubuläre Funktion, da weitaus der grösste Teil des Farbstoffes auf diesem Wege durch die Niere ausgeschieden wird. Eine gegenüber der klassischen Methode modifizierte Versuchsanordnung wird beschrieben. Das Resultat wird in einer Summe angegeben: Halbstundenausscheidung + Wurzel aus 2-Stundenausscheidung. Die Normalwerte der PRP betragen 60 und mehr.

Die PRP wird verglichen mit der Harnstoffclearance, einer von Van Slyke 1928 eingeführten Nierenfunktionsprüfung, die hauptsächlich von der Nierendurchblutung abhängt. Der Vergleich der beiden Versuche wird anhand von Bestimmungen bei 82 Patienten diskutiert.

Die graphische Darstellung der Beziehung der Resultate von PRP und Harnstoffclearance (Abb. 2) zeigt weitgehende Uebereinstimmung. Einer PRP von 60 entspricht in der Regel eine Harnstoffclearance von 80% der Norm, welche Werte wir als normal betrachten. Die Kurve zeigt eine Abflachung in den oberen Werten. Dies weist darauf hin, dass die Harnstoffclearance die Nierenfunktion in diesem Bereich besser zu differenzieren vermag als die PRP. Im mittleren Teil des Diagramms besteht eine beinahe lineare Beziehung.

Diskordanzen lassen sich zum Teil erklären durch die verschiedenen Ausscheidungsmechanismen der beiden Stoffe, was sich bei ungleichem Be-

fallensein von Gefässapparat und Tubuli auswirken muss. Beide Proben stellen Bilanzversuche dar, die keine physiologisch eindeutige Partiarfunktionen der Niere bestimmen.

Eine scheinbare Diskordanz weisen Patienten mit stark von der Norm abweichendem Körpergewicht und Länge auf. Hierbei wirkt sich aus, dass in der Harnstoffclearance die Körperoberfläche (berechnet aus Gewicht und Länge) als Faktor eingerechnet wird, nicht aber in den Resultaten der PRP.

Der Vergleich der Veränderung des Plasmaharnstoffes mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung, gemessen durch die beiden Tests, zeigt gute Uebereinstimmung (Abb. 3 und 4). Der Plasmaharnstoff steigt an bei einer PRP unter 30 und einer Harnstoffclearance unter 35%.

Wir betrachten zusammenfassend die PRP als sehr wertvolle quantitative Nierenfunktionsprüfung, welche wenig von extrarenalen Faktoren beeinflusst wird. Ihrer einfachen Durchführung wegen kommt sie für den praktischen Arzt eher in Frage als die Harnstoffclearance, welche ziemlich komplizierte Laboratoriumsarbeiten voraussetzt. Die Resultate sind reproduzierbar und geben ein sehr gutes Mass der Einschränkung der Nierenfunktion.

LISTE 1

Resultate der Phenolrotprobe bei nierengesunden Individuen

|       | Alter | Geschlecht | Halbstd. port. |    |    |   | 2 Stunden<br>Total |
|-------|-------|------------|----------------|----|----|---|--------------------|
| I. H. | 19 j. | m          | 54             | 23 | 11 | 6 | 94 %               |
| J. K. | 22    | m          | 60             | 13 | 4  | 3 | 80                 |
| S. F. | 24    | m          | 64             | 13 | 8  | 3 | 88                 |
| K. H. | 24    | m          | 57             | 13 | 6  | 4 | 80                 |
| K. G. | 24    | m          | 64             | 16 | 9  | 8 | 97                 |
| L. K. | 25    | m          | 66             | 13 | 6  | 4 | 89                 |
| S. W. | 25    | m          | 69             | 15 | 9  | 4 | 97                 |
| H. P. | 25    | m          | 61             | 12 | 7  | 3 | 83                 |
| R. I. | 25    | w          | 52             | 18 | 12 | 7 | 89                 |
| J. H. | 25    | w          | 58             | 17 | 7  | 4 | 86                 |
| C. B. | 26    | m          | 55             | 14 | 7  | 5 | 81                 |
| S. P. | 30    | m          | 58             | 19 | 4  | 4 | 85                 |
| E. M. | 31    | m          | 57             | 19 | 12 | 8 | 96                 |
| S. K. | 33    | m          | 58             | 16 | 5  | 1 | 80                 |
| R. M. | 35    | w          | 72             | 11 | 9  | 3 | 95                 |
| S. A. | 37    | w          | 54             | 18 | 9  | 5 | 86                 |
| L. M. | 44    | w          | 52             | 18 | 6  | 3 | 79                 |
| B. L. | 45    | w          | 50             | 22 | 8  | 5 | 85                 |
| K. L. | 53    | w          | 53             | 20 | 9  | 4 | 86                 |
| G. D. | 53    | m          | 55             | 23 | 8  | 4 | 90                 |

LISTE 2

Patienten mit Phenolrotprobe und Harnstoffclearance

|       | Alter | Geschlecht | Diagnose                                     | PRP *)         |          | Harnstoff-<br>clearance<br>**) | Plasma-<br>harnst. -N |
|-------|-------|------------|----------------------------------------------|----------------|----------|--------------------------------|-----------------------|
| A. R. | 19 j. | m          | Hg-Gutachten                                 | 56/85%         | 65       | 76%                            | 8 mg%                 |
| A. F. | 56 j. | m          | chron. Nephritis                             | 48/75          | 57       | 92                             | 14,3                  |
| B. G. | 55 j. | m          | chron. Nephritis<br>m. nephrot. Einschlag    | 51/89          | 60       | 55                             | 15,1                  |
| B. G. | 17 j. | w          | Hyperuricaemie<br>orthost. Albuminurie       | 51/80          | 60       | 54                             | 15,7                  |
| B. A. | 48 j. | w          | Lues latens                                  | 63/95          | 73       | 92                             | 11,5                  |
| B. E. | 38 j. | w          | gynaek. Affektion                            | 50/82          | 59       | 106                            | 7,0                   |
| B. L. | 54 j. | w          | chron. interst. Neph.<br>St. n. Nephrektomie | 5/17           | 9        | 4                              | 122,8                 |
| B. E. | 47 j. | m          | dekomp. Hypertonie<br>chron. Nephritis       | 23/62          | 31       | 34                             | 52,9                  |
| B. A. | 72 j. | m          | Prostatahypertr.<br>chron. Pyeloneph.        | 0/0            | 0        | 9                              | 68,1                  |
| B. C. | 42 j. | w          | chron. interst. Neph.                        | 36/61<br>22/44 | 44<br>29 | 50<br>47                       | 6,8<br>13,8           |
| B. A. | 58 j. | w          | chron. interst. Neph.                        | 16/43          | 22       | 18                             | 33,4                  |
| B. H. | 32 j. | m          | Herdnephritis                                | 42/68          | 50       | 84                             | 15,1                  |
| B. E. | 32 j. | m          | Hyperparathy.<br>Nephrocalcinosis            | 57/78          | 66       | 73                             | 14,4                  |
| E. L. | 57 j. | w          | Osteoporose                                  | 41/81          | 50       | 62                             | 15,7                  |

\*) 1. Kolonne: Halbstundenwert/2-Stundenwert,

2. Kolonne: Halbstundenwert + Wurzel aus Zweistundenausscheidung.

\*\*) arithmetisches Mittel aus den Resultaten beider Clearances.

|       | Alter | Geschlecht | Diagnose                                          | PRP                                       |                            | Harnstoff-<br>clearance    | Plasma-<br>harnst.-N                      |
|-------|-------|------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| E. E. | 67 j. | m          | kardiale Dekomp.                                  | 38/75%                                    | 47                         | 71%                        | 25, 2 mg%                                 |
| F. O. | 20 j. | m          | Kryptorchismus                                    | 58/74                                     | 67                         | 88                         | 9, 7                                      |
| F. E. | 24 j. | w          | chron. interst. Nephr.                            | 32/71<br>28/67                            | 40<br>36                   | 46<br>40                   | 6, 6<br>8, 5                              |
| G. K. | 43 j. | w          | Hypertonie                                        | 50/80                                     | 59                         | 106                        | 14, 8                                     |
| G. M. | 58 j. | w          | Strumitis                                         | 39/73                                     | 47                         | 52                         | 12, 8                                     |
| G. R. | 23 j. | w          | gynaekol. Affektion                               | 66/89                                     | 75                         | 111                        | 12, 8                                     |
| G. E. | 47 j. | m          | Blockniere<br>labile Hypertonie                   | 47/90                                     | 56                         | 72                         | 14, 6                                     |
| H. M. | 49 j. | w          | Coronarinsuff.                                    | 6/12                                      | 9                          | 19                         | 36, 3                                     |
| H. F. | 43 j. | m          | chron. Hg-Nephrose                                | 49/69                                     | 57                         | 72                         | 16, 2                                     |
| H. H. | 24 j. | w          | Diabetes<br>Pyelonephritis                        | 32/63<br>32/58<br>40/73<br>43/77<br>34/61 | 40<br>40<br>48<br>52<br>42 | 38<br>44<br>50<br>50<br>52 | 27, 6<br>14, 1<br>13, 8<br>13, 2<br>13, 7 |
| H. S. | 31 j. | w          | Hirsutismus                                       | 53/78                                     | 62                         | 75                         | 9, 4                                      |
| H. A. | 72 j. | w          | chron. interst. Nephr.<br>prim. chron. Polyarthr. | 0/5                                       | 2                          | 8                          | 66                                        |
| H. K. | 44 j. | m          | Periarteriitis nod.                               | 51/72                                     | 59                         | 80                         | 16, 8                                     |
| H. G. | 48 j. | m          | Glomerulonephrose<br>Prostatahypertr.             | 53/86                                     | 62                         | 69                         | 11, 0                                     |
| H. F. | 49 j. | w          | Diabetes<br>Gl. skl. Kimmelstiel                  | 48/76                                     | 57                         | 38                         | 19, 6                                     |
| J. W. | 52 j. | m          | Hypertonie                                        | 56/89                                     | 65                         | 78                         | 10, 0                                     |
| K. J. | 60 j. | m          | chron. Gl. Nephritis                              | 5/18                                      | 9                          | 13                         | 51, 5                                     |

|       | Alter                                | Geschlecht | PRP    |    | Harnstoff-<br>clearance | Plasma-<br>harnst. -N |
|-------|--------------------------------------|------------|--------|----|-------------------------|-----------------------|
| K. H. | 24 j.                                | m          | 56/92% | 66 | 104%                    | 14, 4 mg%             |
|       | St.n. Scharlach-<br>Frühnephritis    |            |        |    |                         |                       |
| K. E. | 22 j.                                | w          | 8/32   | 14 | 46                      | 11, 0                 |
|       | Anorexia mentalis                    |            |        |    |                         |                       |
| K. H. | 50 j.                                | m          | 33/65  | 41 | 58                      | 18, 7                 |
|       | essent. Hypertonie                   |            |        |    |                         |                       |
| K. M. | 56 j.                                | w          | 0/0    | 0  | 7                       | 118                   |
|       | chron. interst. Nephrr.              |            |        |    |                         |                       |
| K. M. | 24 j.                                | w          | 46/83  | 55 | 125                     | 8, 3                  |
|       | Anorexia mentalis                    |            | 24/52  | 31 | 63                      | 5, 3                  |
|       | Hypokaliaemie                        |            |        |    |                         |                       |
| K. E. | 52 j.                                | m          | 2/13   | 6  | 11                      | 37                    |
|       | Nephrosklerose                       |            |        |    |                         |                       |
| L. E. | 59 j.                                | m          | 23/59  | 31 | 40                      | 17, 0                 |
|       | Plasmocytom                          |            |        |    |                         |                       |
| L. M. | 44 j.                                | w          | 52/79  | 61 | 67                      | 16, 6                 |
|       | Polyposis intestini                  |            |        |    |                         |                       |
| M. R. | 43 j.                                | w          | 35/71  | 43 | 30                      | 12, 6                 |
|       | chron. Gl. nephritis                 |            | 43/73  | 51 | 37                      | 7, 0                  |
|       |                                      |            | 28/59  | 36 | 38                      | 10, 0                 |
| M. P. | 50 j.                                | m          | 36/55  | 43 | 70                      | 18, 0                 |
|       | Hypertonie                           |            |        |    |                         |                       |
| M. E. | 74 j.                                | m          | 22/55  | 29 | 27                      | 34, 5                 |
|       | chron. Cystopyelo-<br>Nephritis      |            |        |    |                         |                       |
| M. J. | 20 j.                                | m          | 66/93  | 76 | 108                     | 8, 9                  |
|       | Effortsyndrom                        |            |        |    |                         |                       |
| M. M. | 54 j.                                | 1          | 1/2    | 3  | 10                      | 80, 0                 |
|       | chron. interst. Nephrr.              |            | 0/0    | 0  | 8                       | 71, 8                 |
| M. H. | 44 j.                                | w          | 32/74  | 41 | 39                      | 18, 3                 |
|       | Vit. D Schädigg.                     |            | 28/51  | 35 | 49                      | 13, 8                 |
|       | Morbus Boeck                         |            | 39/70  | 47 | 61                      | 10, 0                 |
| M. F. | 55 j.                                | m          | 8/25   | 13 | 27                      | 34, 4                 |
|       | M. Boeck der Lungen                  |            | 14/36  | 20 | 30                      | 29, 2                 |
|       | chron. interst. Nephrr.              |            | 20/37  | 26 | 30                      | 23, 6                 |
| M. O. | 53 j.                                | m          | 27/60  | 35 | 32                      | 52, 2                 |
|       | Nephrosklerose<br>maligne Hypertonie |            |        |    |                         |                       |
| M. O. | 65 j.                                | m          | 0/0    | 0  | 4                       | 97, 6                 |
|       | chron. interst. Nephrr.              |            |        |    |                         |                       |

|       | Alter | Geschlecht | Diagnose                          | PRP            |          | Harnstoff-<br>clearance | Plasma-<br>harnst. -N |
|-------|-------|------------|-----------------------------------|----------------|----------|-------------------------|-----------------------|
| M. J. | 57 j. | m          | Nephrosklerose<br>Hypertonie      | 10/30%         | 15       | 35%                     | 21, 6 mg%             |
| M. M. | 45 j. | w          | Asthma bronch.<br>Sheehan Syndrom | 37/79          | 46       | 86                      | 21, 1                 |
| N. A. | 59 j. | w          | parathyreoprive Tet.              | 52/82          | 61       | 80                      | 9, 7                  |
| O. H. | 33 j. | w          | gynaekolog. Affektion             | 66/86          | 75       | 117                     | 9, 5                  |
| P. H. | 57 j. | m          | maligne Hypertonie                | 12/32<br>10/26 | 18<br>15 | 22<br>20                | 38, 6<br>32, 6        |
| R. E. | 40 j. | w          | chron. interst. Neph.             | 28/56          | 35       | 37                      | 22, 1                 |
| R. R. | 38 j. | w          | chron. Pyelonephritis             | 9/13           | 13       | 18                      | 42, 1                 |
| R. B. | 32 j. | w          | Hypertonie<br>Fe-Mangel-Anämie    | 68/92          | 78       | 102                     | 7, 9                  |
| S. H. | 54 j. | m          | Teleangiektasien                  | 47/80          | 56       | 59                      | 17, 8                 |
| S. M. | 29 j. | w          | chron. Glomerulo-<br>Nephrose     | 38/77          | 47       | 67                      | 10, 0                 |
| S. D. | 27 j. | m          | chron. Gl. nephritis              | 46/68          | 54       | 72                      | 14, 0                 |
| S. O. | 54 j. | w          | decomp. Hypertonie<br>Kimmelstiel | 7/24           | 12       | 19                      | 50, 0                 |
| S. H. | 21 j. | m          | chron. Gl. nephritis              | 44/79          | 53       | 57                      | 8, 4                  |
| S. J. | 44 j. | w          | Libman-Sacks                      | 40/89          | 49       | 38                      | 18, 5                 |
| S. S. | 24 j. | w          | gynaekolog. Affektion             | 58/82          | 67       | 91                      | 11, 9                 |
| S. G. | 60 j. | m          | Hypertonie, Anaemie               | 44/82          | 53       | 66                      | 20, 9                 |
| S. A. | 28 j. | w          | Pyelonephritis                    | 57/86          | 66       | 81                      | 10, 2                 |
| S. P. | 66 j. | w          | M. Boeck des ZNS,<br>der Nieren?  | 28/63          | 36       | 42                      | 14, 9                 |

|       | Alter | Geschlecht | Diagnose                                        | PRP            |          | Harnstoff-<br>clearance | Plasma-<br>harnst. -N |
|-------|-------|------------|-------------------------------------------------|----------------|----------|-------------------------|-----------------------|
| S. M. | 56 j. | w          | chron. interst. Neph.                           | 0/0%           | 0        | 5%                      | 140,0 mg%             |
| T. A. | 58 j. | m          | chron. interst. Neph.<br>Aethylismus chron.     | 13/31          | 19       | 37                      | 18,9                  |
| T. E. | 52 j. | w          | Cystennieren                                    | 15/42          | 21       | 27                      | 19,7                  |
| V. E. | 45 j. | m          | Hypertonie<br>Hypercholesterinaemie             | 46/87          | 55       | 106                     | 18,6                  |
| V. A. | 54 j. | m          | Morbus Buerger                                  | 52/93          | 62       | 51                      | 16,3                  |
| V. O. | 18 j. | w          | chron. Glomerulonephr.<br>mit nephrotischem E.  | 53/79          | 62       | 102                     | 5,7                   |
| W. M. | 49 j. | w          | chron. interst. Neph.                           | 3/8            | 6        | 10                      | 83,2                  |
| W. I. | 70 j. | w          | chron. Nephritis                                | 3/13           | 7        | 18                      | 26,7                  |
| W. O. | 29 j. | m          | chron. Gl. Nephritis<br>mit nephrot. Einschlag  | 34/49          | 41       | 39                      | 15,2                  |
| W. E. | 46 j. | w          | Makroglobulinaemie<br>Ca. Metastasen            | 26/58          | 34       | 68                      | 9,6                   |
| W. E. | 46 j. | m          | Myodeg. cordis<br>Thromb. d. Aorta abd.         | 14/29          | 19       | 18                      | 46,4                  |
| W. D. | 57 j. | w          | chron. interst. Neph.                           | 5/10           | 8        | 19                      | 28,8                  |
| W. H. | 26 j. | w          | Generalisierter Mor-<br>bus Boeck, incl. Nieren | 32/53<br>52/81 | 39<br>61 | 37<br>64                | 20,0<br>11,9          |
| W. F. | 34 j. | m          | Cystitis                                        | 70/94          | 80       | 83                      | 9,6                   |
| W. R. | 55 j. | w          | chron. interst. Neph.                           | 23/43          | 30       | 37                      | 22,8                  |
| W. J. | 59 j. | m          | Hg-Gutachten                                    | 58/83          | 67       | 88                      | 12,8                  |
| Z. L. | 62 j. | w          | Cystitis bei Cystocele                          | 30/59          | 38       | 53                      | 13,6                  |

## Literaturverzeichnis

1. Addis, T.      The ratio between the urea content of the urine and of the blood after administration of large quantities of urea, an approximative index of the quantity of actively functioning kidney tissue.  
J.Urolog., 1917, 1, 263
2. Addis, T.      Glomerular Nephritis, Diagnosis and Treatment, 1949 New York
3. Ambard, L. und Weill, A. Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure du sodium.  
J. Physiol. et Path. gén. 1912, 14, 753
4. Archibald, R. M. Colorimetric Determination of Urea.  
J. Biol. Chem., 1944, 154, 507
5. Austin, J. H., Stillmann, E., and Van Slyke, D. D. Factors governing the excretion rate of urea.  
J. Biol. Chem., 1921, 46, 91
6. Barclay, J. A., Cook, W. T., and Kenney, R. A. Evidence for a three-component system of renal excretion.  
Act. Med. Scand. 1947, 23, 177
7. Bright, R.      Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine.  
Guy's Hospital Reports 1836, 1, 338
8. Chasis, H., and H. W. Smith The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerular nephritis.  
J. clin. Invest. 1938, 17, 347
9. Christison, R. Observations on the variety of dropsy which depends on diseased kidney.  
Edinburgh Med. Surg. J. 1829, 32, 262
10. Dole, V. P.      Back-diffusion of urea in the mammalian kidney.  
Americ. J. of Physiol. 1943, 139, Nr. 4
11. Dominguez, R. Urea clearance and diuresis in man.  
J. clin. Invest. 1943
12. Du Bois, D. and E. F. Du Bois The measurements of the surface area of man.  
Arch. int. Med. 1915, 15, 868
13. Fromme und Rubner B. kl. W. 1912, S. 1889
14. Gréhan, N.      Mesure de l'activité physiologique des reins par le dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine.  
J. Physiol. et Path. gén. 1904, 6, 1
15. Hayman, J. M., Martin J. W. and Miller, M. Renal function and the number of glomeruli in the human kidney.  
Arch. int. Med. 1939, 64, 69
16. Hess, Otto      Unsere Erfahrungen mit dem Phenolrot als Prüfungsmittel der Nierenfunktion.  
Münch. med. Wochschr. 1914, Nr. 34 und 35

17. Labhart, A. und O. Spühler Alkalotische und acidotische Hypokaliaemie als Ursache und als Folge von Nierenfunktionsstörungen. Schweiz. med. Wochschr. 1953, 83, 349
18. Lewis, W. H. and Alving, A. S. Changes with the age in the renal function in adult man. Americ. J. of Physiol. 1938, 123, 500
19. McIntosh, J. F., Möller, E. and Van Slyke, D. D. The influence of body size on urea output. J. clin. Invest. 1928, 6, 467
20. Marshall, E. K. and J. L. Vickers The mechanism of the elimination of phenolsulphonephthalein by the kidney, a proof of secretion by the convolutes tubules. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1923, 34, 1
21. Marshall, E. K. and A. L. Grafflin The structure and function of the kidney of *Lophius piscatorius*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1928, 43, 205
22. Möller, E., J. F. McIntosh, and Van Slyke, D. D. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by normal adults. J. clin. Invest. 1928, 6, 427
23. Moore, R. A. The total number of glomerula in the human kidney. Anat. Rec. 1931, 48, 153
24. Rowntree, L. G. and Geraghty, J. T. An experimental and clinical study of the functional activity of the kidneys by means of Phenolsulphonephthalein. J. Pharm. and Exp. Therap. 1910, 1, 579
25. Shannon, J. A., and H. W. Smith The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. J. clin. Invest. 1935, 14, 393
26. Shannon, J. A. The renal reabsorption and excretion of urea under condition of extreme diuresis. Am. J. Physiol. 1938, 123, 182
27. Shannon, J. A. Glomerular filtration and urea excretion in relation to urine flow in the dog. Am. J. Physiol. 1936, 117, 206
28. Smith, Fairfield Urea clearance tests. J. clin. Path. 1949, 2, 266
29. Smith, H. W. The kidney, structure and function in health and disease. 1951 New York
30. Smith, W. W. and H. W. Smith Protein binding of phenolred, diotrast and other substances in plasma. J. Biol. Chem. 1938, 124, 107
31. Spühler, O. Zur Physio-Pathologie der Niere. 1951
32. Spühler, O. Quantitative Nierenfunktionsprüfungen. Schweiz. mediz. Jahrbuch 1951

33. Stewart, H. J. and McIntosh, J. F. The function of the kidneys in patients suffering from chronic cardiac disease without signs of heart failure.  
J. clin. Invest. 1928, 6, 325
34. Strauss, H. Die chronische Nierenentzündung.  
Berlin 1902
35. Taylor, F. B., Drury, D. R., and Addis, T. The relation between the rate of urea excretion and the size of the kidneys.  
Americ. J. Physiol. 1923, 65, 55
36. Van Slyke, D. D. und Mitarbeiter. Determination of urea by gasometric measurement of the carbon dioxide formed by the action of urease.  
J. Biol. Chem. 1927, 73, 695
37. Van Slyke, D. D. und Mitarbeiter. Comparison of the blood urea clearance with certain other measures of renal function.  
J. clin. Invest. 1930, 8, 357
38. Van Slyke, D. D. und Mitarbeiter. Quantitative Clinical Chemistry, Interpretations. 1949 Baltimore.
39. Volhard Handbuch der inneren Medizin, Berlin 1931, S. 95 und 1849
40. Ware Die Wertlosigkeit des Phenolrotes als Indikator der Nierenfunktion.  
Z. bl. inn. Med. 10, 299
41. Widal, F. und Javal, A. L'indice de retention uréique chez les Brightiques.  
Compt. rend. Soc. Biol. 1904, 57, 304

## Curriculum vitae

Als Sohn des Walter Scheitlin, Tierarzt, und der Hedwig, geb. Schmid, wurde ich am 8. September 1926 in Zürich geboren. Dasselbst besuchte ich die Primarschule und das Gymnasium der Kantonsschule Zürich, welches ich mit der Maturität B im Herbst 1946 abschloss. Anschliessend begann ich das Medizinstudium an der Universität Zürich. Bis auf ein klinisches Semester in Paris verbrachte ich die ganze Studienzeit an der medizinischen Fakultät in Zürich. Im Herbst 1952 bestand ich das eidgenössische medizinische Staatsexamen.

Zürich, im Dezember 1953

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. O. Spühler für die Ueberlassung des Themas sowie für die wertvollen Ratschläge und das Interesse für die Arbeit aufrichtig danken.







